

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 18 690.5

Anmeldetag: 24. April 2003

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
64293 Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden

IPC: C 07 D 213/48

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

**Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehy-
den**

Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden durch Reduktion der entsprechenden Nicotinsäure-Morpholinamide.

5

Nicotinaldehyde sind bedeutende Zwischen- oder Endprodukte in der industriellen Organischen Chemie. Entsprechend substituierte Derivate, wie bspw. Arylnicotinsäurealdehyde stellen unter anderem wertvolle Zwischenprodukte zur Synthese von hochveredelten Endprodukten dar oder sind selbst solche Endprodukte, insbesondere für den Pflanzenschutz, wie z. B. Fungizide, Insektizide, Herbizide oder Pestizide oder zur Herstellung von pharmazeutisch hochwirksamen Substanzen.

10

Es besteht daher ein Interesse an einer möglichst wirtschaftlichen Produktionsweise dieser Verbindungen im großtechnischen Maßstab

15

Als instabile Oxidationsstufe zwischen Alkohol und Carbonsäure sind Aldehyde im Allgemeinen schwer zugänglich. Insbesondere aromatische Aldehyde oxidieren leicht zu den korrespondierenden Carbonsäuren oder sie disproportionieren unter alkalischen Bedingungen zu Alkohol und Carbonsäure. Bei der reduktiven Darstellung von Nicotinaldehyd-Derivaten kommt als zusätzliche Nebenreaktion die Reduktion zum Dihydropyridin hinzu.

20

Es gibt literaturbekannte Herstellmethoden, die eine selektive Reduktion von Carbonsäurederivaten bis zur Aldehydstufe beschreiben. Diese Methoden setzen im allgemeinen eine Kühlung der Reaktionsmischung voraus, um Über-Reduktionen zu minimieren.

25

Auch spezielle Methoden zur Reduktion von Nicotinsäurederivaten sind bekannt. So wird beispielsweise in der DE-OS 100 05 150 ein Verfahren zur Herstellung von 5-Arylnicotinaldehyden durch Reduktion der entsprechenden 5-Arylnicotinsäuren mittels katalytischer Hydrierung beschrieben.

30

H.C. Brown und A.Tsukamoto beschrieben in J. Am. Chem. Soc. 81 , S. 502 (1959) die Reduktion von Nicotinsäure-Amiden mit Triethoxy-

Lithiumaluminiumhydrid. Dabei wurde jedoch eine niedrige Reaktionstemperatur als unverzichtbar dargestellt und die Ausbeute lag unter 90% d.Theorie.

5

Weitere bekannte Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden durch Reduktion sind in folgender Übersicht dargestellt.

Nr.	Anzahl Reaktionsstufen	Derivat der Nicotinsäure	Reduktionsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	Literatur
1	2	Diethylamid	$\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$	Raumtemp. / 15 Min.	99%	J. Am. Chem. Soc. 48 (2000) 11995-11996
2	3	Nitril	DiBAH (Diisobutylaluminiumhydrid)	Toluol -50°C 2,5 Std.	96%	J. Org. Chem. 64,26 (1999) 9658-9667
3	3	Nitril	K-Amyl-(9)-borabicyclononan	THF 25°C	96%	Tetrahedron Letters 30,28 (1989) 3677-3680
4	3	Nitril	DiBAH	Toluol -12°C	70%	J. Med. Chem. 36,8 (1993) 953-966
5	2	Hydrazid	NaJO_4	Wasser / NH_3	70%	J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 5796
6	3	N-Methylanilid	LiAlH_4	THF 0°C	65%	Angew. Chemie 65 (1953) 525
7	3	Nitril	DiBAH	THF 0°C	62%	J. Med. Chem. 35,21 (1992) 3784-3791
8	3	Sulfonylhydrazid	Na_2CO_3	160°C Ethylen-glycol	61%	J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 862
9	3	Nitril	DiBAH	THF	61%	J. Med. Chem. 34,9 (1991) 2922-2925
10	2	primäres Amid	$\text{LiAlH}(\text{NEt}_2)_3$	Raumtemp. 12 Std.	53%	THL 32,41 (1991) 6903-6904
11	2	N-Methoxy-N-Methyl-amid	DiBAH	THF -100°C	51%	Heterocycles 53 (2000) 2183-2190

5 Aus der Übersicht ist zu entnehmen, daß die bekannten Methoden entweder teure Reagenzien benötigen (Beispiele Nr. 1, 3, 10), Rohstoffe verwenden, die nicht in technischen Mengen erhältlich sind (Beispiele Nr. 1, 3, 11), nur mit dem seinerseits dreistufig herzustellenden Nitril durchzuführen sind (Beispiele Nr. 2, 3, 4, 7, 9) oder tiefe Temperaturen erfordern (Beispiele Nr. 2, 4, 11).

10 Unter Ausbeutegesichtspunkten sind nur die Beispiele Nr. 1, 2 und 3 wirtschaftlich vertretbar. Berücksichtigt man nun noch die Reagenzienkosten, bleibt nur noch das Verfahren nach Beispiel Nr. 2. Letzteres erfordert jedoch ausgehend von der Nicotinsäure drei Reaktionsstufen und ist auf die Einhaltung tiefer Temperaturen angewiesen.

15 Überraschend wurde nun von den Erfindern der vorliegenden Patentanmeldung gefunden, daß sich Nicotinsäurealdehyde in nahezu quantitativen Ausbeuten durch Reduktion bei Normalbedingungen (Raumtemperatur, drucklos) erhalten lassen, wenn man als Edukte die entsprechenden Morpholinamide einsetzt.

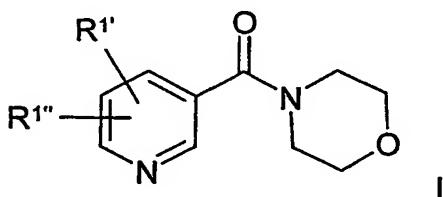
20 Morpholin-Amide von Nicotinsäure und deren Derivaten waren bisher noch nicht als Aldehyd-Vorstufen bekannt.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden dadurch gekennzeichnet, daß als Edukte der Reduktion die entsprechenden Morpholinamide eingesetzt werden. Vorzugsweise wird das besagte Verfahren bei Raumtemperatur und drucklos (unter Atmosphärendruck) durchgeführt.

30 Erfindungsgemäß bevorzugte Reduktionsmittel sind dabei Lithium-Alkoxy-Aluminiumhydride, die ein bis drei Alkoxyreste enthalten. Die allgemeine Formel lautet $\text{LiAlH}_{(4-n)}(\text{OR})_n$, wobei $n = 1, 2$ oder 3 sein kann. Als Reste sind geradkettige oder verzweigte Aliphaten geeignet, wie z.B. Methyl, Ethyl und tert.-Butyl. Besonders selektiv gelingt die Reduktion mit $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$. Ebenfalls geeignet als Reduktionsmittel für das erfindungsge-

mäße Herstellungsverfahren ist das erheblich kostengünstigere Li-
AlH₃(OEt).

In einer bevorzugten Ausführungsform werden als Edukte Nicotinsäure-
Morpholinamide der Formel I



worin

R^{1'}, R^{1''} jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA, CH₂R² oder Ar,

R² OA oder NA₂,

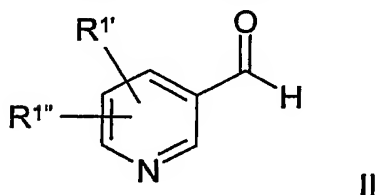
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA, NA₂, NO₂, NASO₂A, SO₂NA, SO₂A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeutet,

zu Nicotinaldehyden der Formel II



reduziert.

Dabei haben die vorgenannten Reste vorzugsweise folgende Bedeutungen:

- 5 R^1, R^1 bedeutet jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA, CH_2R^2 oder Ar, wobei A, Ar, Hal und R^2 eine der nachfolgend beschriebenen Bedeutungen haben. R^1, R^1 sind insbesondere Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Phenyl oder in o,m oder p-Stellung substituiertes Phenyl. Besonders bevorzugt ist R^1 p-Fluorphenyl oder Brom und R^1 gleichzeitig Wasserstoff.

10 Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom.

- 15 R^2 bedeutet OA oder NA_2 , wobei A die vor- und nachstehend genannte Bedeutung hat.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome.

- 20 A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

25 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

- 30 Ferner bedeutet A Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder 2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, jedoch ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei

jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist, oder Adamantyl.
Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

5 Ar bedeutet ein ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA, NA₂, NO₂, NASO₂A, SO₂NA₂, SO₂A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S.

10 Bevorzugte cyclische Systeme sind unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl.

15 Besonders bevorzugte Edukte für die erfindungsgemäße Aldehydsynthese sind 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid und 5-Bromnicotinsäure-Morpholinamid.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist dementsprechend auch die Verwendung von Nicotinsäure-Morpholinamiden, vorzugsweise 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid oder 5-Bromnicotinsäure-Morpholinamid, zur Herstellung der entsprechenden Nicotinsäure-Aldehyde.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid und 5-Bromnicotinsäure-Morpholinamid als Edukte der erfindungsgemäßen Synthese.

30 Die erfindungsgemäße Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel. Als inerte Lösungsmittel für die zuvor beschriebenen Umsetzungen eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether,

Benzol, Toluol oder Xylol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Besonders bevorzugt sind Ether, insbesondere Tetrahydrofuran.

- 5 Die Menge des Lösungsmittels ist nicht kritisch, in der Regel können 5 g bis 500 g, vorzugsweise 10 g bis 100 g Lösungsmittel je g Edukt zugesetzt werden.

- 10 Die Reaktionstemperatur für die zuvor beschriebenen Umsetzungen liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa -10° und 200° , normalerweise zwischen -10° und 100° , insbesondere zwischen 0° und 50° , bevorzugt jedoch bei 10° bis 40° , besonders bevorzugt bei Raumtemperatur.

- 15 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Sekunden und mehreren Stunden, vorzugsweise zwischen 1 Minute und 3 Stunden. In aller Regel wird die erfindungsgemäße Umsetzung jedoch nach 0,1 bis 1,5 Stunden beendet sein.

- 20 Unter den "angewendeten Bedingungen" im Sinne dieser Erfindung werden das Substitutionsmuster des Nicotinsäure-Morpholinamids, die Art und Menge des Lösemittels, die Art und Menge des Reduktionsmittels, die Reaktionsdauer, die Reaktionstemperatur sowie weitere Details der Reaktionsführung wie bspw. die Rührergeschwindigkeit oder die sonstige Beschaffenheit des Reaktionsgefäßes verstanden.

- 25 In der Regel wird das Ende der erfindungsgemäßen Reduktion zum Aldehyd durch geeignete Analysemethoden, z. B. Dünnschichtchromatographie oder HPLC, ermittelt und die Reduktion unterbrochen.

- 30 Durch übliche Aufarbeitungsschritte wie z. B. Wasser- oder Säurezugabe zum Reaktionsgemisch und Extraktion können die erfindungsgemäßen Nicotinsäurealdehyde nach Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden.

Es kann vorteilhaft sein, zur weiteren Reinigung des Produktes eine Destillation oder Kristallisation anzuschließen.

5 Die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren verwendeten Nicotinsäure-Morpholinamide können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, wie sie in der Literatur beschrieben sind (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Man kann aber
10 auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Im allgemeinen wird man dabei wie folgt vorgehen:
Die Nicotinsäure wird mit einem geeigneten Reagenz wie z.B. Thionylchlorid
15 in das Säurechlorid überführt, das anschliessend mit dem gewünschten Amin zum Amid umgesetzt wird.

Zum Schutz von Substituenten vor unerwünschten Reaktionen bei der erfindungsgemäßen Reduktion und/oder sich daran anschließenden Aufarbeitungsschritten setzt man gegebenenfalls Schutzgruppen ein, die nach erfolgter Reduktion des Nicotinsäure-Morpholinamid wieder abgespalten werden. Methoden zur Verwendung von Schutzgruppen sind beispielsweise in Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: Protective Groups in Organic
20 Synthesis, 3rd Edition John Wiley & Sons (1999) beschrieben.

25

Auch ohne weitere Ausführungsformen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzu-
30 fassen.

Beispiel 1: Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäurealdehyd aus 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid

(a) Synthese der Vorstufe 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure

5 Zunächst wird 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure durch Suzuki-Kupplung (N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 95, 2457 (1995)) hergestellt, indem man 5-Brom-nicotinsäure mit p-Fluorbenzolboronsäure (beides kommerziell erhältlich) unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen zu 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure umgesetzt.

10

(b) Synthese des 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamids

25,6 g 5-(4-Fluorphenyl)nicotinsäure werden in 200 ml Toluol vorgelegt und dann bei Raumtemperatur mit 25,1 g Thionylchlorid versetzt. Nun wird 18 Stunden auf 90°C erwärmt und anschliessend das nicht umgesetzte 15 Thionylchlorid und ein Teil des Lösemittels abdestilliert. Nach Auffüllen des abdestillierten Volumens mit Toluol werden bei 80 bis 100°C 12,4 g Morpholin zugegeben und die Reaktionsmischung nach 2 Stunden abgekühlt. Durch Zugabe von Natronlauge wird pH 8 eingestellt und das Produkt durch Extraktion mit Toluol abgetrennt. Nach Entfärbung mit Aktivkohle und Abdestillieren des Lösemittels bleiben 27,7 g 5-(4-Fluorphenyl)- 20 pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid als Feststoff zurück (Schmelzpunkt: 100-102°C, Ausbeute: 81% d.Th.)

(c) Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäurealdehyd

25 Es werden 6,0 g 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-morpholinamid aus Beispiel 1(b) in 30 ml THF gelöst und bei 30°C bis 35°C innerhalb von 10 Minuten mit 57 g einer 13,6%igen $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ -Lösung in THF versetzt. Nach 1 Stunde werden 30 ml 12,5%ige Schwefelsäure zugegeben und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Schwefelsäure auf pH 1 eingestellt und mehrfach mit Methyl-tert.-Butyl-Ether extra- 30 hiert. Die organischen Phasen werden nun vereinigt, einmal mit Wasser

extrahiert und danach eingengt. Es bleibt ein Rückstand von 4,3 g mit einem Gehalt von 97 Gew.% 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd zurück (Ausbeute = 98% d.Theorie).

5 Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel zu Beispiel 1, Verwendung des Piperidin- anstelle des Morpholinamids): Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäurealdehyd aus 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-Piperidinamid

10 36,7 g 10%ige LiAlH₄-Lösung werden mit 75 g THF verdünnt und dann bei 0 °C mit einer Mischung aus 8,88 g Ethylacetat und 75 g THF versetzt. Bei -7°C wird eine Lösung aus 6,8 g 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-piperidinamid in 24,7 ml THF zugegeben. Nach drei Stunden wird die Mischung 190 g 10%ige Schwefelsäure gegeben. Mit Natronlauge wird auf pH 3 eingestellt und das THF danach weitgehend abdestilliert. Nach Extraktion mit Methyl-tert.-Butyl- Ether und Einengen bleiben 2,6 g Feststoff zurück (Gehalt laut HPLC 67 Flächen-%, entspr. 36% d.Theorie)

20 Beispiel 3: Herstellung von 5-Bromnicotinaldehyd aus 5-Brom-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid

(a) Synthese des 5-Brom-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamids
50,4 g 5-Bromnicotinsäure und 87,5 g Morpholin werden in 200 ml Xylol zum Rückfluss erhitzt und das entstandene Wasser abdestilliert. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird dreimal mit 10%iger Natronlauge und dann zweimal mit Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren des Xylols wird der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Die Ausbeute nach Trocknen beträgt 19,2 g (28,3% d.Th.). Schmelzpunkt 80 °C.

30 (b) Herstellung von 5-Brom-Nicotinsäurealdehyd

1,75 g Lithiumaluminiumhydrid-Pulver werden in 64 g THF suspendiert. Anschliessend wird unter Kühlung eine Mischung aus 5,9 g Ethylacetat und 28 g THF zugetropft. Nach 30 Minuten wird diese Reaktionsmischung bei 0°C bis 10°C zu einer Lösung von 5,0 g 5-Brom-pyridin-3-carbonsäure-morpholinamid aus Beispiel 3(a) in 30 g THF getropft (dies entspricht 150% Überschuss des Reduktionsmittels). Nach 1 Stunde wird die Reaktionsmischung auf 35ml 12%ige Schwefelsäure gegossen und die organische Phase zum Rückstand eingengt. Nach Umkristallisation aus MTB-Ether und Trocknen erhält man 1,91 g Produkt (= 55,7% d.Th). Schmelzpunkt 95 °C.

10

Wie aus dem Vergleich der jeweiligen Reaktionsausbeuten der Beispiele 1 und 2 ersichtlich ist, führt die Verwendung des Nicotinsäure-Piperidinamids, eines alternativen - zu dem Morpholinamid strukturell jedoch eng verwandten - Nicotinsäureamids zu einer deutlich schlechteren Umsetzung.

15

Dagegen ist bei Verwendung des Morpholinamids sogar noch mit einem grossen Überschuss des Reduktionsmittels (Beispiel 3) eine bessere Ausbeute zu erzielen als bei korrekter Stöchiometrie in Beispiel 2, bei dem Piperidin als Aminkomponente verwendet wird.

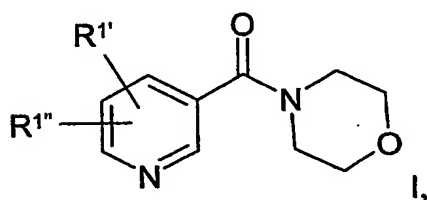
20

25

30

Patentansprüche

1. Verfahren zur reduktiven Herstellung von Nicotinaldehyden, dadurch gekennzeichnet, daß als Edukte der Reduktion die entsprechenden Nicotinsäure-Morpholinamide eingesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Edukte Nicotinsäure-Morpholinamide der Formel I eingesetzt werden



worin

$R^{1'}$, $R^{1''}$ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA, CH_2R^2 oder Ar,

R^2 OA oder NA_2 ,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH-$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OA, NA_2 , NO_2 , $NASO_2A$, SO_2NA , SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S und Hal F, Cl, Br oder I bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Edukt 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid eingesetzt wird.

5 4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Edukt 5-Brom-pyridin-3-carbonsäure-Morpholinamid eingesetzt wird.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$, $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ oder $\text{LiAlH}_3(\text{OEt})$ eingesetzt werden.

10

6. Verwendung von Nicotinsäure-Morpholinamiden zur reduktiven Herstellung der entsprechenden Nicotinaldehyde.

15

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Nicotinsäure-Morpholinamide der Formel I gemäß Anspruch 1 entsprechen und die Reste $\text{R}^{1'}$ und $\text{R}^{1''}$ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

20

8. Edukte der Formel I gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus

(a) 5-(4-Fluorphenyl)-Nicotinsäure-Morpholinamid,

(b) 5-Bromnicotinsäure-Morpholinamid..

25

30

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nicotinaldehyden durch Reduktion der entsprechenden Nicotinsäure-Morpholinamide.

5

10

15

20

25

30